

Journal Club

Coronary heart disease mortality after 5 years of adjuvant tamoxifen therapy: results from a randomized trial

Nordenskjöld B, Rosell J, Rutqvist LE i wsp.
J Natl Cancer Inst 2005; 97: 1609-10.

Od 1 stycznia 1983 r. do 31 grudnia 1992 r. do randomizowanego badania klinicznego, porównującego umieralność wśród chorych leczonych uzupełniająco tamoksyfemem przez 2 lata oraz przez 5 lat, włączono 4 610 chorych. Po 2 latach leczenia tamoksyfemem 4 175 chorych pozostawało bez nawrotu. Wśród 2 046 chorych przydzielonych losowo do leczenia przez 5 lat ryzyko zgonu z wszystkich przyczyn, z powodu raka piersi oraz ryzyko wystąpienia raka drugiej piersi było mniejsze niż w grupie 2 129 chorych przydzielonych losowo do leczenia przez 2 lata. W grupie tej częstsze było natomiast występowanie raka trzonu macicy. Dodatkowo w grupie chorych leczonych przez 5 lat umieralność z powodu choroby niedokrwiennej serca była znacząco obniżona w porównaniu do leczonych przez 2 lata (współczynnik ryzyka 0,67; 95% przedział ufności 0,47 do 0,94; $p=0,022$; dwustronny test Walda). W ciągu 10 lat po zabiegu operacyjnym, udział zgonów z powodu choroby wieńcowej wśród chorych leczonych przez 5 lat i dwa lata wynosił odpowiednio 2,1% oraz 3,5%. Nie stwierdzono znaczących różnic pomiędzy umieralnością z powodu innych chorób serca, chorób naczyń mózgowych oraz innych chorób naczyniowych.

Dacarbazine, cisplatin, and interferon-alfa-2b with or without interleukin-2 in metastatic melanoma: a randomized phase III trial (18951) of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group

Keilholz U, Punt CJ, Gore M i wsp.
J Clin Oncol 2005; 23: 6747-55.

Na podstawie badań klinicznych II fazy zastosowanie chemioimmunoterapii stało się w wielu ośrodkach leczeniem z wyboru rozlanego czerniaka złośliwego. Niniejsze badanie przeprowadzono w celu oceny, czy zastosowanie interleukiny-2 (IL-2) jako elementu chemioimmunoterapii wpływa na czas przeżycia chorych na rozlanego czerniaka złośliwego.

Chorzy i metody. Chorych na zaawansowanego rozlanego czerniaka złośliwego przydzielano losowo do leczenia dakarbazyną w dawce 250 mg/m² i cisplatyną w dawce 30 mg/m², w dniach od 1. do 3., w połączeniu z interferonem-alfa-2b 10 x 10 mln U/m², podawanym podskórnie w dniach od 1. do 5. z (ramię A) lub bez (ramię B) IL-2 podawanej dożylnie w dniach od 5. do 10. wg schematu: 18 x 10 mln U/m²/6 godzin, 18 x 10 mln U/m²/12 godzin, 18 x 10 mln U/m²/24 godziny, i 4,5 x 10 mln U/m² 3 x 24 godziny. W przypadku braku progresji cykle leczenia powtarzano co 28 dni. Podawano do 4 cykli leczenia.

Wyniki. Do badania włączono 363 chorych na zaawansowanego rozlanego czerniaka złośliwego. Mediana czasu przeżycia wyniosła 9 miesięcy w obu ramionach. Udział 2-letnich przeżyć w ramionach A i B wyniósł odpowiednio 12,9% oraz 17,6% ($p=0,32$; współczynnik ryzyka 0,90; 95% przedział ufności 0,72 do 1,11). Nie było również istotnych różnic w czasie do progresji (mediana 3,0 vs 3,9 miesięcy) oraz udziale odpowiedzi na leczenie (22,8% vs 20,8%).

Wnioski. Pomimo stwierdzenia aktywności IL-2 w leczeniu czerniaka złośliwego w monoterapii lub w połączeniu z interferonem-alfa-2b, nie uzyskano klinicznej korzyści po dodaniu wybranego schematu IL-2 do chemioimmunoterapii.

Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma:

a Gynecologic Oncology Group Study

Randall M E, Filiaci V L, Muss H i wsp.
J Clin Oncol 2006; 24: 36-44.

Celem badania było porównanie skuteczności napromieniania obszaru całej jamy brzusznej z leczeniem cisplatyną z doksorubicyną (AP) u chorych na raka trzonu macicy w III i IV stopniu zaawansowania, u których największy wymiar masy resztkowej nie przekraczał 2 cm.

Metody. Do badania włączono 422 chore. Spośród 396 kwalifikujących się do oceny chorych, 202 przydzielono losowo do napromieniania całej jamy brzusznej, natomiast 194 – do chemioterapii wg schematu AP. Chore napromieniano dawką 30 Gy w 20 frakcjach na obszar całej jamy brzusznej, a następnie dodatkowo 15 Gy na obszar guza. Doksorubicynę 60 mg/m² i cisplatynę 50 mg/m² podawano co 3 tygodnie, a po sześciu cyklach podawano jeden cykl cisplatyny w monoterapii.

Wyniki. Rozkład cech klinicznych i patologicznych w obu grupach był podobny. Mediana wieku chorych wyniosła 63 lata. U 50% rozpoznano raka endometrioidalnego. Mediana czasu obserwacji wyniosła 74 miesiące. Współczynnik ryzyka wystąpienia progresji po uwzględnieniu stopnia zaawansowania wyniósł 0,71 na korzyść AP (95% przedział ufności 0,55 do 0,91; $p < 0,01$). Po 60 miesiącach przewidywane udziały przeżyć wolnych od choroby, z uwzględnieniem stopnia zaawansowania, wśród chorych otrzymujących AP i poddanych radioterapii, wynosiły odpowiednio 50% i 38%. Współczynnik ryzyka zgonu po uwzględnieniu stopnia zaawansowania wyniósł 0,68 (95% przedział ufności 0,52 do 0,89; $p < 0,01$) na korzyść AP. Ponadto po 60 miesiącach spodziewane udziały przeżyć całkowitych, po uwzględnieniu stopnia zaawansowania, wyniosły 55% i 42% wśród chorych odpowiednio otrzymujących chemioterapię i napromienianych. Bardziej nasilone ostre objawy niepożądane leczenia obserwowano podczas leczenia AP. Powikłania leczenia prawdopodobnie przyczyniły się do zgonu ośmiu (4%) chorych w ramieniu AP oraz 5 (2%) w ramieniu z radioterapią.

Wnioski. Chemioterapia AP związana jest ze znacząco dłuższym czasem do progresji choroby oraz całkowitym czasem przeżycia w porównaniu do napromieniania całej jamy brzusznej. Pomimo to konieczna jest dalsza poprawa skuteczności i ograniczenie toksyczności leczenia w tej grupie chorych.

Molecular determinants of the response of glioblastomas to EGFR kinase inhibitors

Mellinghoff I K, Wang M Y, Vivanco I i wsp.
N Engl J Med 2005; 353: 2012-24.

W glejakach wielopostaciowych często stwierdza się amplifikację, nadekspresję lub mutację receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), natomiast zaledwie u 10 do 20% chorych z tym rozpoznaniem obserwuje się odpowiedź na leczenie inhibitorami kinazy EGFR. Mechanizm odpowiedzi glejaków na to leczenie nie jest znany.

Sekwencjonowano geny kodujące domeny kinazy EGFR i EGFR typu 2 (*Her2/neu*) oraz oceniono ekspresję EGFR, zmutowanego wariantu III EGFR z delecją (EGFRvIII) oraz białka supresorowego PTEN u chorych z nawrotem glejaka złośliwego leczonych inhibitorami kinazy EGFR. Określono czynniki molekularne wiążące się z odpowiedzią kliniczną, poddano je ocenie w niezależnym układzie danych oraz określono wpływ zaburzeń molekularnych w warunkach *in vitro*.

Wyniki. U 9 spośród 49 chorych leczonych inhibitorami kinazy EGFR z powodu nawrotu glejaka złośliwego doszło do zmniejszenia wymiarów guza o przynajmniej 25%. Fragmenty guzów pobrane przed rozpoczęciem leczenia były dostępne do analizy molekularnej w 26 przypadkach. W tej grupie u 7 chorych stwierdzono odpowiedź na lecze-

nie, natomiast u 19 wystąpiła szybka progresja choroby w trakcie podawania leku. W badanych tkankach nie wykryto obecności mutacji w domenach kinazy EGFR i *Her2/neu*. Koekspresja EGFRvIII i PTEN była znacząco związana z odpowiedzią kliniczną ($p < 0,001$; iloraz szans 51; 95% przedział ufności, od 4 do 669). Uzyskane wyniki potwierdzono w grupie 33 chorych na glejaka wielopostaciowego leczonych w podobny sposób w innym ośrodku ($p = 0,001$; iloraz szans 40; 95% przedział ufności, od 3 do 468). W warunkach *in vitro*, obecność koekspresji EGFRvIII i PTEN uczulała komórki glejaków na erlotynib.

Wnioski. Koekspresja EGFRvIII i PTEN w komórkach glejaków wiąże się z występowaniem odpowiedzi na leczenie inhibitorami kinazy EGFR.

Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer)

Thatcher N, Chang A, Parikh P i wsp.

Lancet 2005; 366: 1527-37.

Przeprowadzono randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną otrzymującą placebo, oceniające wpływ gefitynibu na czas przeżycia chorych na zaawansowanego lub rozsiańego niedrobnokomórkowego raka płuca, w drugiej lub trzeciej linii leczenia.

Metody. 1 692 chorych na raka opornego na chemioterapię lub z nietolerancją na leczenie chemiczne przydzielono losowo w stosunku 2:1 do leczenia gefitynibem (250 mg/dzień) lub placebo w połączeniu z najlepszym możliwym leczeniem objawowym (*best supportive care*). Głównym przedmiotem oceny był całkowity czas przeżycia w całej populacji chorych oraz wśród chorych na gruczolakoraka. Analizę przeprowadzano zgodnie z intencją leczenia. Badanie (nr 1839IL/709) zarejestrowano w *ClinicalTrials.gov*.

Wyniki. 1 129 chorych przydzielono do leczenia gefitynibem, a 563 – do placebo. Po medianie czasu obserwacji 7,2 miesiące, mediana czasu przeżycia nie różniła się znacząco pomiędzy grupami zarówno w całej populacji chorych (5,6 miesiące wśród leczonych gefitynibem oraz 5,1 miesiące wśród otrzymujących placebo; współczynnik ryzyka 0,89 [95% przedział ufności 0,77-1,02], $p = 0,087$), jak i wśród 812 chorych na gruczolakoraka (6,3 miesiące vs 5,4 miesiące; 0,84 [0,68-1,03], $p = 0,089$). Planowa analiza podgrup wykazała znacząco dłuższy czas przeżycia w grupie leczonej gefitynibem w porównaniu do placebo wśród chorych, którzy nigdy nie palili ($n = 375$; 0,67 [0,49-0,92], $p = 0,012$; mediana czasu przeżycia 8,9 vs 6,1 miesiące) oraz wśród chorych rasy żółtej ($n = 342$; 0,66 [0,48-0,91], $p = 0,01$; mediana czasu przeżycia 9,5 vs 5,5 miesi-

cy). Tolerancja leczenia gefitynibem była dobra, podobnie jak w poprzednich badaniach.

Wniośki. Leczenie gefitynibem nie wiązało się ze znaczącym wydłużeniem czasu przeżycia w badanej populacji chorych. Stwierdzono różnice w czasie przeżycia w podgrupach chorych, z przesłankami wskazującymi na korzyść leczenia gefitynibem wśród chorych, którzy nigdy nie palili oraz wśród chorych rasy żółtej.

A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer

The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group

N Engl J Med 2005; 353: 2747-57.

Inhibitor aromatazy, letrozol, jest skuteczniejszy od tamoksyfenu w leczeniu rozlanego raka piersi, wykazuje również większą od tamoksyfenu skuteczność w leczeniu indukcyjnym. Porównano letrozol z tamoksyfenem w leczeniu uzupełniającym chorych na raka piersi po menopauzie, z obecnością receptorów estrogenowych w guzie. **Metody.** W randomizowanym, podwójnie ślepych badaniu klinicznym trzeciej fazy *The Breast International Group* (BIG) 1-98 porównano różne schematy pięcioletniego leczenia hormonalnego: letrozol, letrozol a następnie tamoksyfen, tamoksyfen, tamoksyfen a następnie letrozol, u chorych na raka piersi, po menopauzie, z dodatnimi receptorami estrogenowymi. W niniejszej analizie porównano dwie grupy otrzymujące początkowo letrozol z dwiema grupami, które początkowo otrzymywały tamoksyfen. Wszelkie zdarzenia oraz okres obserwacji w grupach leczonych sekwencyjnie uwzględniono do chwili zmiany leczenia.

Wyniki. Do badania włączono 8 010 kobiet, w tym 4 003 otrzymało letrozol, a 4 007 – tamoksyfen. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 25,8 miesięcy, zaobserwowano 351 zdarzeń w grupie leczonej letrozolem oraz 428 wśród chorych otrzymujących tamoksyfen. Oszacowane pięcioletnie przeżycia do progresji wyniosły odpowiednio 84,0% i 81,4%. Letrozol, w porównaniu do tamoksyfenu, znamienne obniżał ryzyko wystąpienia zdarzeń kończących czas wolny od choroby (współczynnik ryzyka 0,81; 95% przedział ufności, 0,70 do 0,93; $p=0,003$), zwłaszcza ryzyko nawrotu odległego (współczynnik ryzyka, 0,73; 95% przedział ufności, 0,60 do 0,88; $p=0,001$). Choroba zakrzepowo-zatorowa, rak trzonu macicy i krwawienia z dróg rodnych występowały częściej wśród chorych otrzymujących tamoksyfen. U kobiet otrzymujących letrozol częściej występowały powikłania kostne i sercowe oraz hipercholesterolemia.

Wniośki. U kobiet po menopauzie chorych na hormonowrażliwego raka piersi uzupełniające leczenie letrozolem związane jest z mniejszym ryzykiem wystąpienia nawrotu choroby, zwłaszcza przerzutów odległych w porównaniu z leczeniem tamoksyfenem.

Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study

Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M i wsp.
J Clin Oncol 2005; 23: 5960-72.

Cel. Ocena, czy utrzymywanie stężenia hemoglobiny (Hb) w zakresie od 12 do 14 g/dL, z zastosowaniem erytropoetyny alfa lub placebo, wpływa na czas przeżycia oraz jakość życia chorych na rozlanego raka piersi (MBC) otrzymujących pierwszą linię chemioterapii.

Chorzy i metody. Chore przydzielano losowo do podawania erytropoetyny alfa w dawce 40 000 U raz w tygodniu lub do placebo, przez 12 miesięcy. Podawanie leku rozpoczynano, gdy stężenie Hb przed rozpoczęciem leczenia wynosiło ≤ 13 g/dL lub w trakcie badania obniżyło się do ≤ 13 g/dL. Głównym przedmiotem oceny było 12-miesięczne przeżycie.

Wyniki. Badanie przerwano zgodnie z zaleceniem Niezależnego Komitetu Monitorującego z powodu wyższej umieralności w grupie leczonej erytropoetyną alfa. Do badania włączono 939 chorych (erytropoetyna alfa, $n=469$; placebo, $n=470$). Stężenie Hb u większości chorych było wyższe niż 12 g/dL zarówno przed rozpoczęciem leczenia (mediana 12,8 g/dL), jak i w czasie badania. W ostatecznej analizie udział 12-miesięcznych przeżyć wyniósł 70% w grupie leczonej erytropoetyną alfa oraz 76% w grupie otrzymującej placebo ($p=0,01$). Optymalna odpowiedź guza na leczenie oraz czas do progresji były podobne w obu grupach. Na podstawie dodatkowych analiz nie udało się ustalić przyczyny różnicy w umieralności pomiędzy obiema grupami.

Wniośki. W niniejszym badaniu zastosowanie erytropoetyny alfa do utrzymania wysokiego stężenia Hb u chorych na MBC, z których większość nie miała niedokrwistości na początku leczenia, wiązało się ze skróceniem czasu przeżycia. Niezbędne jest przeprowadzenie dalszych badań w celu wyjaśnienia potencjalnego wpływu czynników pobudzających erytropoezę na czas przeżycia, gdy stężenie Hb zawarte jest w granicach od 10 do 12 g/dL.

Chromosome 1p and 11q deletions and outcome in neuroblastoma

Attieyeh E F, London W B, Mossé Y P i wsp.

Children's Oncology Group

N Engl J Med 2005; 353: 2243-53.

Neuroblastoma (zwojak płodowy) jest częstym i związanym z wysoką umieralnością nowotworem wieku dziecięcego. Nowe biomarkery guza mogą pozwolić na dokładniejszą ocenę ryzyka.

Metody. Oceniono utratę heterozygotyczności (LOH) na ramionach chromosomów 1p36 i 11q23 w guzach 915 chorych na zwojaka płodowego. Dodatkowo wyodrębni-

no podgrupę chorych z LOH w 11q23 z nie zrównoważoną utratą heterozygotyczności w 11q (unb11q LOH; definiowaną jako utrata 11q z zachowaniem 11p). Oceniono zależność pomiędzy LOH a wystąpieniem nawrotu oraz czasem przeżycia.

Wyniki. LOH w 1p36 znaleziono w 209 spośród 898 guzów (23%), a LOH w 11q23 w 307 spośród 913 (34%). Unb11q LOH stwierdzono w 151 spośród 307 guzów z LOH w 11q23 (17% całej grupy). Stwierdzono silną zależność pomiędzy 1p36 LOH, 11q23 LOH i unb11q LOH a większością czynników ryzyka ($p < 0,001$). LOH w 1p36 była związana z amplifikacją onkogenu MYCN ($p < 0,001$), w przeciwieństwie do LOH w 11q23 oraz unb11q LOH (odpowiednio $p < 0,001$ i $p = 0,002$). Udziały trzyletnich przeżyć wolnych od zdarzeń oraz przeżyć całkowitych (\pm odchylenie standardowe) wśród chorych z unb11q LOH wyniosły odpowiednio $50 \pm 5\%$ i $66 \pm 5\%$, w porównaniu do $74 \pm 2\%$ i $83 \pm 2\%$ wśród chorych bez unb11q LOH ($p < 0,001$ dla obu porównań). W analizie wieloczynnikowej unb11q LOH była niezależnym czynnikiem związanym ze skróconym czasem wolnym od zdarzeń ($p = 0,009$) w całej grupie chorych, a zarówno LOH 1p36, jak i LOH unb11q były niezależnie związane z krótszym czasem do progresji w podgrupie chorych o pośrednim i niskim ryzyku (odpowiednio $p = 0,002$ i $p = 0,02$).

Wnioski. LOH unb11q i LOH w 1p36 są niezależnymi czynnikami związanymi z gorszym rokowaniem u chorych na *neuroblastoma*.

wanie NSAID (ale nie paracetamolu) wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem zachorowania na raka jamy ustnej (również u aktywnych palaczy; współczynnik ryzyka 0,47, 95% przedział ufności 0,37–0,60, $p < 0,0001$). Zaprzestanie palenia również obniżało ryzyko zachorowania na raka jamy ustnej (0,41, 0,32–0,52, $p < 0,0001$). Dodatkowo, długotrwałe przyjmowanie NSAIDs (ale nie paracetamolu) wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (2,06; 1,34–3,18; $p = 0,001$). Przyjmowanie NSAID nie zmniejszało znacząco ogólnej umieralności ($p = 0,17$).

Wnioski. Długotrwałe przyjmowanie NSAIDs wiązało się ze zmniejszonym występowaniem raka jamy ustnej (również u aktywnych palaczy), ale jednocześnie wiązało się ze zwiększeniem ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Niniejsze wyniki podkreślają konieczność uważnej analizy korzyści i ryzyka związanego z długotrwałym przyjmowaniem niesterydowych leków przeciwzapalnych.

Opracowanie

Dr n. med. Anna Kowalczyk

Dr n. med. Ewa Szutowicz-Zielińska

Dr n. med. Rafał Dziadziuszko

Dr n. med. Krzysztof Konopa

Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of oral cancer: a nested case-control study

Sudbø J, Lee JJ, Lippman SM i wsp.

Lancet 2005; 366: 1359-66.

Niesterydowe leki przeciwzapalne (NSAIDs) wydają się zapobiegać niektórym typom nowotworów, ale mogą równocześnie zwiększać ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Oceniono, czy stosowanie NSAIDs miało wpływ na częstość występowania raka jamy ustnej, a także wpływało na całkowitą umieralność oraz umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Metody. Przeprowadzono badanie typu *nested case-control* w celu analizy prospektywnych danych dotyczących zdrowia mieszkańców wszystkich regionów Norwegii (na podstawie populacyjnej bazy danych *Cohort of Norway*; CONOR). Spośród 9 241 osób ze zwiększonym ryzykiem rozwoju raka jamy ustnej z powodu dużego narażenia na dym tytoniowy (≥ 15 paczkolet), wyodrębniono chorych na raka jamy ustnej oraz wybrano grupę kontrolną osób, które nie chorowały na raka.

Wyniki. Poddano analizie dane 454 (5%) chorych na raka jamy ustnej (279 mężczyzn, 175 kobiet, średni [SD] wiek w chwili rozpoznania 63,3 [13,2] lata) oraz 454 osób z grupy kontrolnej ($n = 908$); 263 (29%) stosowało NSAIDs, 83 (9%) – paracetamol (przez co najmniej 6 miesięcy), a 562 (62%) nie stosowało tych leków. Przyjmo-